

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平9-503023

(43)公表日 平成9年(1997)3月25日

(51)Int.Cl. <sup>4</sup>	識別記号	序内整理番号	F I
C 0 8 B 30/12	7433-4C	C 0 8 B 30/12	
A 6 1 K 31/495	9454-4C	A 6 1 K 31/495	
31/55	9454-4C	31/55	
38/21	7433-4C	47/36	C
38/23	9051-4C	37/26	

審査請求 未請求 予審査請求 未請求(全 26 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平8-501548	(71)出願人 フアルマシア・エッセ・ビー・アー イタリー国、20152・ミラン、ピア・ロベ ルト・コツク・1. 2.
(86) (22)出願日 平成7年(1995)5月30日	(72)発明者 デ・ポンティ, ロベルト イタリー国、20147・ミラン、ピア・デ リ・アストリ・22
(85)翻訳文提出日 平成8年(1996)2月16日	(72)発明者 マルティーニ, アレッサンドロ イタリー国、20145・ミラン、ピア・テ イ・クレモナ・29
(86)国際出願番号 PCT/EP95/02044	(72)発明者 ムジエツティ, ローレナ イタリー国、20036・メーダ(ミラン)、 ピア・トレント・38
(87)国際公開番号 WO95/34582	(74)代理人 弁理士 川口 義雄 (外2名) 最終頁に続く
(87)国際公開日 平成7年(1995)12月21日	
(31)優先権主張番号 9 4 1 2 0 6 4. 9	
(32)優先日 1994年6月15日	
(33)優先権主張国 イギリス(GB)	
(31)優先権主張番号 9 5 0 1 9 3 6. 0	
(32)優先日 1995年2月1日	
(33)優先権主張国 イギリス(GB)	

(54)【発明の名称】 生物付着性澱粉及び該澱粉の製造方法

(57)【要約】

本発明は、生物付着性澱粉、該澱粉の製造方法、及び該澱粉を含有する医薬組成物に係る。本発明はまた、薬物投与用のキャリヤとしての上記澱粉の使用にも係わる。

## 【特許請求の範囲】

1. 生物付着性でない澱粉の高エネルギー粉砕または高エネルギー微粉砕を含む生物付着性澱粉製造方法。
2. 生物付着性でない澱粉が天然澱粉であることを特徴とする請求項1に記載の方法。
3. 生物付着性でない澱粉が賦質澱粉であることを特徴とする請求項1に記載の方法。
4. 高エネルギー粉砕または高エネルギー微粉砕が高エネルギーミルで行なう粉砕または微粉砕であることを特徴とする請求項1から3のいずれか1項に記載の方法。
5. 高エネルギーミルが高エネルギーボールミル、高エネルギーロッドミルまたは高エネルギー振動ミルであることを特徴とする請求項4に記載の方法。
6. 高エネルギー粉砕または高エネルギー微粉砕を約-20°Cから室温くらいまでのサーモスタット制御温度で行なうことと特徴とする請求項1から5のいずれか1項に記載の方法。
7. 高エネルギー粉砕または高エネルギー微粉砕を約1~約12時間行なうことと特徴とする請求項1から6のいずれか1項に記載の方法。
  
8. 請求項1から7のいずれか1項に記載の方法で製造し得る生物付着性澱粉。
9. 生物活性物質と、請求項8に記載の生物付着性澱粉とを含有する医薬組成物。  
。
10. 医薬上許容可能な1種以上の賦形剤をも含有することと特徴とする請求項9に記載の組成物。
11. 薬物の鼻腔内投与用であることを特徴とする請求項9または10に記載の組成物。
12. テマゼバム、グリビチドまたはTHFの鼻腔内投与用であることを特徴とする請求項11に記載の組成物。
13. キャリヤとして請求項8に記載の生物付着性澱粉を含有する生物付着性薬物送達系。

14. 薬物の増強もしくは長期徐放及び制御送達を保証する薬物投与用キャリヤとして用いられることを特徴とする請求項8に記載の生物付着性澱粉。

15. 生物付着特性を有するゲルもしくは薬物放出プラットホームの調製への請求項8に記載の生物付着性澱粉の使用。

16. 粗織表面への薬物投与に用いられる医薬の製造への請求項8に記載の生物付着性澱粉の使用。

## 【発明の詳細な説明】

生物付着性澱粉及び該澱粉の製造方法

本発明は、生物付着性澱粉、該澱粉の製造方法、及び該澱粉を含有する医薬組成物に係わる。本発明はまた、薬物投与用のキャリヤとしての上記澱粉の使用にも係わる。

薬物投与では、投与形態の医薬を吸収に適した部位に十分長い時間留めることが重要であり得る。D. Duchene 等が Drug Development and Industrial Pharmacy 14 (2&3), p. 283-318, 1988 に報告しているように、投与形態の医薬が活性成分の吸収または活性レベルではあまりにも短時間しか留まらないことに起因する生体利用率の問題は生物付着 (bioadhesion) によって解決され得る。上記論文中で生物付着は、“物質（合成物質または生物物質）が有する、生体組織に長時間付着する能力”と定義されている。この定義は多数の付着現象、即ち様々な貝の岩への付着、細胞同士の接着、及び微生物の様々な粘膜基質への付着などを包含する。生物付着が生起するには付着現象の持続が必要であり、このことは生物付着性に依存する。生物付着の諸段階は次のように要約できる。まず、生物付着性物質と受容組織とを密接に

接触させなければならない。この接触は、生物付着面を十分潤滑化するか、または生物付着性物質を膨潤させることによって実現する。接触が実現すると生物付着性物質が組織表面の間隙溝に侵入し、または生物付着性物質の鎖と粘液の鎖とが互いに侵入し合う。その際弱い化学結合が起こり得る。

いずれも “Bioadhesive Compositions and Methods of Treatment Therewith” との標題を有する米国特許第4,615,697号及び同第4,795,436号において J. R. Robinson は、“水で膨潤可能であるが非水溶性である纖維状架橋カルボキシ機能性ポリマー” の使用を開示しており、このポリマーは “(a) その約 80% 以上が少なくとも 1 個のカルボキシル官能基を有する複数の反復単位と、(b) ポリアルケニルポリエーテルを実質的に含有しない約 0.05~

約1.5%の架橋剤とを含み、前記バーセンテージは未重合の反復単位及び架橋剤それぞれの重量に基づく”。Robinsonの上記二つの特許では、優れた生物付着特性の獲得に合成の架橋ポリマーが用いられている。本発明で用いる物質は、天

然物から非常に単純な物理的改質によって得られるもののみである。安全性の点では、澱粉のような天然物の使用は合成ポリマーより当然安全性を改善すると考えられる。また、Robinsonの生物付着性物質に存在するカルボキシル官能基は、該官能基の甚だしい化学反応性のために安定性の問題を生じかねない。カルボキシル官能基は周囲のpHに対して非常に敏感でもあり、pH次第で異なる生物付着パターンをもたらす。改質澱粉は、特に口腔内投与用の徐放型生物付着投与形態を実現するその生物付着特性について科学文献及び特許文献に述べられている。

噴霧乾燥またはドラム乾燥によって得られる生物付着性澱粉が、P. Botenberg等、"Development and Testing of Bioadhesive, Fluoride-containing Slow-release Tablets for Oral Use," J. Pharm. Pharmacol., 43, pp. 457-464, 1991に報告されている。この論文では、他のポリマーのなかでも特に“ドラム乾燥銀質トウモロコシ (DDWM; 分子量4,000,000) 及び噴霧乾燥銀質トウモロコ

シ (SDWM; 分子量4,000,000) (Cerestar, Vilvoorde, Belgium)" から出発して製剤を調製している。この論文の結論は、“5%のポリアクリル酸またはポリエチレングリコール（分子量300,000）を用いて熱改質されたコーンスタークなどの生物付着性ポリマーはフッ化物のための徐放 (slow-release) 装置として用い得る。筆者等が述べるシステムは、フッ化物を用量に関して効率的に口腔内投与する方法の開発の有効な一ステップである”というものである。

上記論文の筆頭筆者は以前、次の特許出願もしている：P. Bottenberg, J. P. Remon及びC. De Muynckの、“Composition of a bioadhesive sustained delivery carrier for drug administration”との標題を有するヨーロッパ特許出願第90870055. 2号。この出願には、“薬物の長期徐放及び制御送達を保証する薬物投与用の生物付着性キャリヤ組成物であって、前糊化または熱改質された澱粉、好ましくは予め煮られ（precoo-

ked）、かつ乾燥された澱粉を含有することを特徴とする組成物”（第5ページの第56～58行）と、“優れた生物付着特性を有するゲルもしくは薬物放出プラットホームの調製への、前糊化または熱改質された、好ましくは予め煮られかつ乾燥された澱粉の使用”（クレーム9、第6ページの第20～21行）とが開示されている。引用したこのヨーロッパ特許出願第90870055. 2号の第2ページ第28～41行には次のように記されている。“前糊化は噴霧乾燥、ロール乾燥、または押出乾燥もしくはドラム乾燥によって容易に行なえる。

噴霧乾燥生成物は、普通中央に包囲された空気セルを有する歪んだ中空球から成る。これらの中空球は、まず澱粉を水煮し、その後熱いペーストを高温のチャンバまたは塔内に噴霧することによって製造される。

ロール乾燥で製造した粒子は、透明で、平らで、かつ不規則な小板状の外観を呈する。この生成物は通常、加熱したロール上で煮ると同時に乾燥し、その際互いに近接させて設置した1対の絞りロールか、または近接して設置されたドクターブレードを具備する一本ロールを用いる。いずれの場合も紙のように薄いフレークが得られ、このフレー

クを所望のメッシュ寸法に粉碎する。

押出乾燥及びドラム乾燥によって得られる個々の粒子は、いずれの方法の場合も、ロール乾燥生成物に比べてはるかに厚く、かつ不規則な外形寸法を有する。ドラム乾燥は、加熱ロールに付着する澱粉ペースト被覆がより厚くなる点以外は

ロール乾燥に類似し、得られた乾燥生成物は所望粒径に粉碎される。押出法では、加温した澱粉を非常に大きい剪断应力下に過熱チャンバから押し出し、その後大気圧下でガス抜きすることにより“破裂（explosion）”させると同時に乾燥する。“前糊化した澱粉は、蠟質澱粉または天然澱粉に比べて明らかに高い値段で市販されている（例えばCerestarから入手可能）。

本発明者は、粉碎（grinding）または微粉碎（milling）によって生物付着性でない澱粉から生物付着性澱粉を得ることができるという驚くべき発見をした。

粉碎または微粉碎は、ドラム乾燥、噴霧乾燥及び押出ほど高価な設備も複雑な操作も必要としない非常に単純かつ安価な方法である。

本発明は生物付着性澱粉を製造する方法を提供し、この

方法は生物付着性でない澱粉の高エネルギー粉碎または高エネルギー微粉碎を含む。

生物付着性でない澱粉は、例えば天然澱粉であり得る。

天然澱粉とは、イネ科またはマメ科といった植物から抽出した澱粉、例えばトウモロコシ澱粉、コムギ澱粉、コメ澱粉や、塊茎などから抽出した澱粉、例えばジャガイモ澱粉またはカッサバ澱粉のことである。天然澱粉は様々なアミロース／アミロベクチン比を有する。アミロベクチン含量が約100%の時、当該澱粉は“蠟質（waxy）”であると定義される。

本発明者は、例えば高エネルギーボールミル、高エネルギー振動ミルまたは高エネルギーロッドミルといった高エネルギーミルで行なった粉碎工程のみが生物付着性でない澱粉において生物付着特性を引き出すことを発見した。

高エネルギーミルでないハンマーミルやピンミルでは、生物付着性でない澱粉において生物付着特性を引き出すことはできない。後出の表IIIを参照されたい。

高エネルギー粉碎または高エネルギー微粉碎は乾燥物質に対して、約-20°Cから室温くらいまでのサーモスタット制御温度で約1時間から約1.2時間までの様々な時間行

ない得る。

本発明の方法が天然澱粉または賦質澱粉において惹起する改質を評価するべく、極限粘度数測定による分子量決定を行なった。

驚くべきことに、本発明の方法によって得られた生物付着性澱粉は生物付着特性を有する市販澱粉（例えば前糊化澱粉のCerestar SF12410）と構造的に全く異なることが判明した。

実際、本発明によって得られる新規な物質の極限粘度数、従って分子量は公知の市販製品のものよりきわめて小さい。

新規な生物付着性澱粉の分子量は、該澱粉の生物付着特性同様、粉碎操作を入念に制御することによって調節可能である。

本発明者は本発明の方法によって得られる生物付着性澱粉を、例えば引用したヨーロッパ特許出願第90870055.2号に開示されている、通常の前糊化法の一つである噴霧乾燥によって得られる生物付着性澱粉とも比較した。

本発明の方法によって得られる澱粉は噴霧乾燥によって得られる生物付着性澱粉よりも優れた生物付着特性を有することが判明した。

本発明は、本発明の生物付着性澱粉と、生物活性物質と、場合によっては1種以上の不活性賦形剤とを含有する医薬組成物の提供も目的とする。

活性薬物は、本発明の方法によって得られる生物付着性澱粉に添加しても、また前記澱粉と共に粉碎または微粉碎してもよい。

本発明の生物付着性澱粉は活性物質を、吸引に適した部位に十分長い時間留め得る。

従って本発明は、キャリヤとして本発明の生物付着性澱粉を含有する薬物送達系の提供も目的とする。本発明の生物付着性澱粉は特に、薬物の長期徐放及び制御送達を保証する薬物投与用キャリヤとして有用である。

本発明は、生物付着特性を有するゲルもしくは薬物送達プラットホームの調製への本発明の生物付着性澱粉の使用も提供する。

本発明の組成物中には任意の活性薬物を用い得る。

薬物の例には、

一例えばインシュリン（ヘキサマー／ダイマー／モノマー形態）、グルカゴン、成長ホルモン（ソマトロビン）、カルシトニンとその合成改質物、エンケファリン、イン

ターフェロン（特に感冒治療用のインターフェロン $\alpha$ -2）、黄体形成ホルモン放出ホルモン（L H R H）とその類似体（ナファレリン、ブセレリン、ロイプロレリン、ゴセレリン）、G H R H（成長ホルモン放出ホルモン）、セクレチン、プラジキニン拮抗薬、G R F（成長ホルモン放出因子）、T H F（胸腺体液因子）、T R H（チロトロビン放出ホルモン）、A C T H類似体、I G F（インシュリン様成長因子）、C G R P（カルシトニン遺伝子関連ペプチド）、心房性ナトリウム利尿ペプチド、パソプレシンとその類似体（D D A V P、リプレシン）、鼻腔内投与ワクチン（特にA I D Sワクチン）、第VIII因子などのタンパク質及びペプチド：

一例えば塩酸テトラサイクリン、ロイコマイシン、ベニシリン、ベニシリン誘導体及びエリスロマイシンなどの抗生素質及び殺菌薬； 例えばスルファチアゾール及びニトロフラゾンなどの化学療法薬； 例えばベンゾカインなどの局所麻酔薬； 例えば塩酸フェニレフリン、塩酸トライヒドロゾリン、硝酸ナファゾリン、塩酸オキシメタゾリン及び塩酸トライマゾリンなどの血管収縮薬； 例えばジギタリス及びジゴキシンなどの強心薬； 例えば

ニトログリセリン及び塩酸ババベリンなどの血管拡張薬； 例えば塩酸クロルヘキシジン、ヘキシルレゾルシノール、塩化デカリニウムといった防腐薬； 例えばビタミンD<sub>3</sub>及び活性ビタミンD<sub>3</sub>などの骨代謝制御薬； 性ホルモン； 血圧降下薬； 鎮静薬； 不安緩解薬及び抗鬱薬； 例えばグリビチドその他のスルホニル尿素などの抗糖尿病薬； 例えばニフェジピンなどのカルシウム拮抗薬； 例えぼレボキセチン、オンドンセトロン等といったC N S薬； ニセルゴリン； メトクロラミド； フェンタニル； 例えばジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、エルゴタミンといった片頭痛治療薬；

一例えばヒドロコルチゾン、アレドニゾン、フルチカゾン、プレドニゾロン、ト

リアムシノロン、トリアムシノロニアセトニド、デキサメタゾン、ベタメタゾン、ベクロメタゾン及びベクロメタゾンジアロブリオネットなどのステロイド系抗炎症薬； アセタミノフェン、アスピリン、アミノビリン、フェニルブタゾン、メフェナム酸、イブプロフェン、イブフェナク、アルクロフェナク、ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン、コルキシン、ブ

ロペネシド、フェナクチン、スルピリン、スルフェナム酸といった非ステロイド系抗炎症薬； キモトリップシン及びプロメラインセラチオペアチダーゼなどの酵素系抗炎症薬； 塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロロフェニラミン及びクレマスチンなどの抗ヒスタミン薬； 抗アレルギー薬； 鎮咳－去痰薬； 例えばナトリウムクロモグリケート、リン酸コデイン及び塩酸イソプロテレンノルなど抗喘息薬  
などが有る。

活性物質の例としては外に、ステロイド、例えは酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）、プロゲステロン、テストステロン、6-メチレンアンドロスター-1, 4-ジエン-3, 17-ジオン等； 例えはゲンタマイシン、グリセオフルビン、セファロスボリン、ベネム等といった抗生物質； 例えはテマゼバム、オキサゼバム、ジアゼバム、ニトラゼバム等といったベンゾジアゼピンなどの抗鬱薬； 例えは2-シアノ-3-(1, 4-ジヒドロ-1-フェニル)-1-ベンゾチオピラン）(4, 3-C)-ピラゾル-3-イル-3-オキソ-N-フェニルプロパンアミド等といった免疫調節薬； 例えはインドアロフェン、ケト

プロフェン、フルフェナム酸等といった抗炎症薬； 例えはドキソルビシン、エビルビシン、イダルビシン（即ち4-ジメトキシダウノルビシン）及び3'-デサミン-3'-(3-シアノ-4-モルホリニル)ードキソルビシン等といったアントラサイクリングリコシドなどの抗腫瘍薬； エトポシド、テニポシドその他ボドフィロトキシン、またニコチンも挙げられる。

本発明の組成物は特に、生理活性ポリペチドの投与に適する。本発明の組成物中には薬物のあらゆる可能な異性体、立体異性体及び光学異性体並びにこれら

の混合物を用い得る。薬物の生物前駆体の代謝物及び代謝前駆体も使用可能である。組成物の諸成分の相対比率及び用量は、成分の特性、投与経路、投与頻度、並びに患者の年齢、体重及び状態次第で様々となる。

本発明の組成物は鼻腔内、経口、直腸内、口腔内、経皮、腸管内、気管内、気管支内、肺または糞投与に適当であり得る。特に興味深いのは、本発明の生物付着性澱粉を鼻腔経由での薬物投与に用いることである。

薬物の鼻腔内投与では、鼻粘膜における線毛運動が薬物を吸収部位から除去しがちである。この問題は、キャリヤ

として生物付着性物質を用いることにより克服できる。生物付着性物質は鼻腔内での耐久時間を延長し、薬物のより良好な吸収を実現する。例えば、本発明の生物付着性澱粉はテマゼパム (temazepam)、グリビチド (glipizide) またはTHFの鼻腔内投与でキャリヤとして用い得る。

本発明の組成物は、このような組成物中に通常見出される成分、例えば適当な賦形剤、並びに滑沢剤、結合剤、着色剤、機能剤、防腐剤及び界面活性剤をも付加的に含有し得る。本発明の組成物は特に、生物付着特性によって組成物の滞留時間が改善されること、または投与が標的に対して行なわれかつ限局されること、及び通常活性薬物の生体利用率プロフィールが変更されることが望ましい場合に用い得る。

“生物付着”という語は、合成のまたは生物由来の巨大分子及びヒドロコロイドが生物組織に付着し得る現象を指す。

生物付着力は、付着性物質と生物組織とを一体に保つ界面力である。

生物付着の測定には多くの技術を用い得る。本発明の物

質の生物付着特性を、最近Caramella等によって公表された単純な予測的レオロジー試験 (Proced. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 20, pp. 240-241, 1993) で調べた。この実験的操作によれば生物付着性ポリマーとムチンとのレオロジー的相互作用が、ムチン、及びムチンとポリマーとの混合物の粘

度パラメーターの考慮下に様々なポリマーの粘液付着特性 (mucoadhesive properties) を評価する手段として提案されている。データは Ferrari 等が述べている引っ張り応力法 [Proceed. 14th Pharmaceutical Technology Conference, pp. 99-110, 1995(2)] によって確認されている。

#### 粉碎操作

粉碎工程は実験室規模からバイロットプラント規模までの様々な微粉碎装置で実施した。実験室規模の実験では、300ml容ジャー内に陶製ボールを具備した Giuliani I GW2 高エネルギーボールミルを用いた。粉碎の間、上記ジャーを入念にサーモスタット制御した。

バイロットプラント規模の高エネルギー振動ミルとして Sweco Vibr-o-Energy (登録商標) ミル Model DM-3 を用いた。

ハンマーミルとしては水平シャフトを有する Bantham CF を用いた。

ピンミルとしては Alpine 100 UPZ を用いた。

#### 噴霧乾燥操作

噴霧乾燥工程には Lab-Plant SD-04 を用いた。

調粉の 5% 水中懸濁液を 2 種の異なる入り口温度において、出口温度 (80~90°C)、ノズル直径 (0.5mm) 及び送風機圧 (1.25kg/cm<sup>2</sup>) などその他のパラメーターは一定に維持したまま噴霧乾燥した。乾燥終了後、得られた粉末を筛に掛けた。

#### 生物付着評価

ムチンとのレオロジー的相互作用の大きさを知るべく、様々なポリマーの等粘性 (isoviscous) 溶液 (所与の剪断速度範囲内で類似の見掛け粘度を有する) を以前に述べられているようにして調べた (Caramel

la 等, Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 20, pp. 240-241, 1993).

ポリマー溶液及びポリマー溶液とムチンとの混合物に対して (Hassan等, Pharm. Res., 7, pp. 491-495, 1990による)  
粘度測定試験を行なった。

レオロジー試験は、同軸シリンダー及びコーンプレート測定システムを具備したBohlin CS Rheometer Apparatusを用いて行なった。

基準として、既知の生物付着特性を有するもの（前糊化澱粉）と、検出可能な生物付着特性を有しないもの（賦質澱粉）との2種の市販ポリマーを用いた。

行なった試験からは、驚くべきことに、粉碎工程が賦質澱粉ポリマーのような生物付着性でない澱粉において生物付着特性を引き出すことが判明した。

後出の表(I~IV)に(Pa・秒で表わした)ポリマーバッヂとムチンとのレオロジー的相乗作用を、適用した様々な剪断速度との関連で示す。

本明細書で“レオロジー的相乗作用”とは、ポリマーバッ

チとムチンとの混合物の実測粘度と、ムチンの粘度とポリマー溶液単独の粘度との和として算出した理論値との差のことである。

比較は等粘性試料において行なう。

実験には次のバッヂを用いる。

A 前糊化澱粉 (Cerestarから入手)

B 賦質澱粉 (Cerestarから入手)

#### 引っ張り応力試験

様々な試料の生物付着力を、以前Ferrari等, Proceed. 14th Pharmaceutical Technology Conference, pp. 99-110, 1995(2)に記載された引っ張り応力試験機を用いて測定した。装置は水平支持型である。この装置は基本的に、可動キャリッジを具備したソリダル(solidal)である荷重セル(mod. 524, DS Europe, Milan, Italy)から成り、増幅器を通してパーソナルコンピューター(mod. DS 467 EA, DS Europe, Milan, Italy)に接続されている。上記キャリッジは、

支持面に固定された2本のロッド上を移動可能である。速

度変換器を具備したモーターがねじを駆動し、このねじが荷重セルを押し、こうして運動がキャリッジに伝達される。可動キャリッジにはLVDT変換器 (RS n. 649-599, RS Supplies, Corby, U. K.) も結合されており、この変換器も同じパーソナルコンピューターに増幅器 (RS Transducer Conditioner Type ODS, Corby, U. K.) を介して接続されている。LVDT変換器を測微装置で較正して、電気的出力 (V) と変位 (mm)との関係を評価する。実験開始時、予め蒸留水中で濃度2.5%w/wに水和した50mgのポリマー溶液を、両面粘着テープを用いて試料ホルダーに取り付けた汎紙ディスクに塗布した。別の汎紙ディスクを可動キャリッジに、ポリマー試料と向かい合うように固定し、これに40μlの4%w/wムチン分散液を染み込ませた。次に、キャリッジを汎紙ディスク同士が接触するまで移動した。その後、可動キャリッジに対して（目盛付きのばねに囲繞されたピストンから成る）特別の装置をねじ式に押し付けることにより、試料に800mNの予荷重を掛けた。予荷重値としては、（ムチン分散液試料とポリマー試料との）二つの面の均一

な接触を保証し得る最小の力の値を選択した。3分間の静止後、予荷重を除去し、可動キャリッジを二つの面が完全に分離するまで一定速度で前進させた。

(LVDT変換器で測定した) 変位と(荷重セルで測定した) 脱着力との両方の値を同時にコンピューターによって収集及び記録した。後に脱着力対変位曲線を解析して最大脱着力を求め、(台形法則によって) 付着の仕事を計算した。ムチン分散液の代わりに40μlの蒸留水を用いての引っ張り応力測定も行なった(ブランク試験)。

得られたデータを、ポリマー-ムチン混合物の付着の仕事とポリマー-水混合物の付着の仕事との比として示した。生物付着が起こった場合は1.00より大きい値が得られた。

#### 極限粘度数測定

試料の極限粘度数を、BurckhardtがMakromolecular Chemistry, pp. 110-125, 1963に述べているように20°Cにおいて0.5M NaOH中で測定した。

表Iから明らかに知見されるように、前報化澱粉が該澱粉自体でムチンと生物付着相互作用を行なう一方、銀質澱

粉は全く生物付着性でない（ムチンと負のレオロジー的相互作用を行なう）ポリマーである。

表IIでは、粉碎した銀質澱粉の様々なバッチの生物付着性能を分析及び比較してある。高エネルギー・ボールミルでの微粉砕が、澱粉を改質（transform）して生物付着特性を引き出すのに有効であることは明白である。物質の生物付着特性は微粉砕時間の延長と共に向上する。粉碎温度を入念に制御できれば、工程を再現するうえで更に有利である。

銀質澱粉を噴霧乾燥した場合、生物付着特性に変化は認められず、ムチンとの相互作用は負のままである（表III）。

ハンマーミルでの微粉砕の結果は、澱粉ポリマーにおいて生物付着特性を引き出すのに剪断力が役立たないことを示している（表III）。

Sweco Vibro-Energy（登録商標）ミルのようなより大型の高エネルギー・ミルを用いれば、銀質澱粉の生物付着特性を引き出せる（表IV）。以下の非限定的実施例によって本発明を詳述する。

#### 実施例1

12g量の銀質澱粉（B）をGiuliani I.G.W

2高エネルギー・ボールミルに、83.4gの陶製球形粉砕媒体（直径7mm）と共に装入した。粉末を6時間粉砕した。この工程の間、粉砕チャンバ（grinding camera）を+18°Cにサーモスタット制御した。

上述の工程から得られた試料をその生物付着特性に関して、先に述べたように分析した（“生物付着評価”及び“引っ張り応力試験”的項）。

結果（表II）は、粉砕生成物が、用いた澱粉の初期特性よりも向上した正の相

互作用を有することを示している。

#### 実施例2

12g量の氯質澱粉（B）を Giuliani 1 GW2高エネルギーボールミルに、83.4gの陶製球形粉碎媒体（直径7mm）と共に装入した。粉末を3時間粉碎した。この工程の間、粉碎チャンバを+18°Cにサーモスタット制御した。

上述の工程から得られた試料をその生物付着特性に関して、先に述べたように分析した（“生物付着評価”及び“引っ張り応力試験”的項）。

結果（表II）は、粉碎生成物が、用いた澱粉の初期特性よりも向上した正の相互作用を有することを示している。

#### 実施例3

2kg量の氯質澱粉（B）を Sweco Vibro-Energy（登録商標）ミルに、60kgの高密度アルミナ製シリンダー形粉碎媒体（高さ12.7mm、底面半径6.3mm）と共に装入した。粉末を3時間粉碎した。

上述の工程から得られた試料をその生物付着特性に関して先に述べたように分析した（“生物付着評価”及び“引っ張り応力試験”的項）。

結果（表IV）は、粉碎生成物が、用いた澱粉の初期特性よりも向上した正の相互作用を有することを示している。

#### 実施例4

2kg量の氯質澱粉（B）を Sweco Vibro-Energy（登録商標）ミルに、60kgの高密度アルミナ製シリンダー形粉碎媒体（高さ12.7mm、底面半径6.3mm）と共に装入した。粉末を6時間粉碎した。

上述の工程から得られた試料をその生物付着特性に関して先に述べたように分析した（“生物付着評価”及び“引っ張り応力試験”的項）。

結果（表IV）は、粉碎生成物が、用いた澱粉の初期特性よりも向上した正の相互作用を有することを示している。

#### 実施例5

180 g 量の蠶質澱粉 (B) を、公称開口寸法1.539 mm<sup>2</sup>のスクリーンを具備した水平シャフトを有する Bant ham CF ハンマーミルを用いて粉碎した。

上述の工程から得られた試料をその生物付着特性に関して先に述べたように分析した（“生物付着評価”及び“引っ張り応力試験”の項）。

結果（表III）は、粉碎生成物が、用いた澱粉の初期特性よりも向上した相互作用を有しないことを示している。この結果から、剪断応力による微粉碎は生物付着性澱粉をもたらさないことが判明した。

#### 実施例6

270 g 量の蠶質澱粉 (B) を、公称開口寸法3.125 mm<sup>2</sup>のスクリーンを具備した水平シャフトを有する Bant ham CF ハンマーミルを用いて粉碎した。

より大きい応力を付与する工程条件下でも、得られる澱粉は生物付着性でないことが定性的に確認されたので、上述の工程から得られた試料はその生物付着特性に関して分析しなかった。

#### 実施例7

230 g 量の蠶質澱粉 (B) を、 Alpine 100 UPZ ピンミルを用いて粉碎した。荷重を 60 g / 分とし、粉碎チャンバ速度を 15750 行 (raw s) / 分とした。

粉末の定性評価によって、得られた澱粉が生物付着性でないことが判明したが、この結果も剪断応力による微粉碎が生物付着性澱粉の実現に適しないことを示している。

#### 実施例8

230 g 量の蠶質澱粉 (B) を、 Alpine 100 UPZ ピンミルを用いて粉碎した。荷重を 60 g / 分とし、粉碎チャンバ速度を 8750 行 / 分とした。

粉末の定性評価によって、得られた澱粉が生物付着性でないことが判明したが、この結果も剪断応力による微粉碎が生物付着性澱粉の実現に適しないことを示

している。

#### 実施例9

水に5%の賦質澱粉(B)を添加した懸濁液を、Lab-Plant SD-04装置を用いて噴霧乾燥した。工程パラメーターは、入口温度を170°Cに、出口温度を85°Cに、送風機圧を1.25kg/cm<sup>2</sup>に、ノズル直径を0.5mmに設定した。

試料をその生物付着特性に関して先に述べたように分析

した(“生物付着評価”の項)。

結果(表II)は、噴霧乾燥生成物とムチンとの相互作用が、用いた澱粉の初期特性と比較して同じであることを示している。この例において、噴霧乾燥工程は澱粉の生物付着特性への変化をもたらさなかった。

#### 実施例10

実施例4に述べたように粉碎した1kg量の賦質澱粉(B)を0.7kgのテマゼバム(Carlo Erba Reagenti, Milan, Italy)と混合した。混合物を60kgの高密度アルミナ製シリンダー形粉碎媒体(高さ12.7mm、底面半径6.3mm)と共にSweco Vibro-Energy(登録商標)ミルに装入した。粉末を1時間粉碎した。

上述の工程から得られた試料をその生物付着特性に関して先に述べたように分析した(“生物付着評価”の項)。

結果(表V)はムチンとの正の相互作用が生起したことを見ている。

#### 実施例11

1kg量の賦質澱粉(B)を0.7kgのテマゼバム(Carlo Erba Reagenti, Mila

n, Italy)と混合した。混合物を60kgの高密度アルミナ製シリンダー形粉碎媒体(高さ12.7mm、底面半径6.3mm)と共にSweco Vibro-Energy(登録商標)ミルに装入した。粉末を6時間粉碎した。

上述の工程から得られた試料をその生物付着特性に関して先に述べたように分

折した（“生物付着評価”の項）。

結果（表V）はムチンとの正の相互作用が生起したことを見ている。

#### 実施例1-2

実施例4に述べたように粉碎した180g量の賦質澱粉（B）を120gのテマゼバム（Carlo Erba Reagenti, Milan, Italy）と混合した。混合物を、良く知られた製剤操作に従い乾燥条件下に圧縮及び顆粒化した。

#### 実施例1-3

実施例1または4に述べたように粉碎した11.94g量の賦質澱粉（B）を0.06gのTHF（Farmitalia Carlo Erba, Milan, Italy）と混合した。混合物を83.4gの陶製球形粉碎

媒体（直径7mm）と共にGiuliani IGW2高エネルギーボールミルに装入した。粉末を1時間粉碎した。この工程の間、粉碎チャンバを+18°Cにサーモスタット制御した。

#### 実施例1-4

実施例1または4に述べたように粉碎した11.94g量の賦質澱粉（B）を0.06gのTHF（Farmitalia Carlo Erba, Milan, Italy）と、適当な混合機を用いて均質となるまで混合した。

#### 実施例1-5

9g量の賦質澱粉（B）を3gのグリビチド（Antibioticos, Rodano, Milan, Italy）と混合した。混合物を83.4gの陶製球形粉碎媒体（直径7mm）と共にGiuliani IGW2高エネルギーボールミルに装入した。粉末を6時間粉碎した。

#### 実施例1-6

実施例1または4に述べた賦質澱粉（B）9g量を3gのグリビチド（Antibioticos, Rodan

o, Milan, Italy）と、適当な混合機を用いて均質となるまで混

合した。

表 I

<u>剪断速度(1/秒)</u>	<u>レオロジー的相乗作用(Pa・秒)</u>	
	<u>A</u>	<u>B</u>
50	0.47	-0.34
100	0.40	-0.26
150	0.36	-0.21
200	0.34	-0.17
250	0.33	-0.14
<u>引っ張り応力試験</u>	1.77	0.86
<u>極限粘度数(g/dl)</u>	1.28	2.08

A; 前糊化澱粉(Cerestarから入手)

B; 嫩質澱粉(Cerestarから入手)

表 II

<u>剪断速度(1/秒)</u>	<u>レオロジー的相乗作用(Pa・秒)</u>			<u>B</u>
	<u>実施例2</u>	<u>実施例1</u>	<u>実施例9</u>	
50	0.18	0.62	-0.36	-0.34
100	0.14	0.57	-0.20	-0.26
150	0.12	0.52	-0.14	-0.21
200	0.12	0.50	-0.10	-0.17
250	0.12	0.48	-0.08	-0.14
<u>引っ張り応力試験</u>	1.46	1.71	試験せず*	0.86
<u>極限粘度数(g/dl)</u>	1.52	0.61	1.97	2.08

実施例2: 蝦質殼粉—Giuliani IGW2高エネルギーボールミルを用いて18°C  
で3時間粉碎

実施例1: 蝶質殼粉—Giuliani IGW2高エネルギーボールミルを用いて18°C  
で6時間粉碎

実施例9: 蝶質殼粉—入り口温度170°Cで噴霧乾燥

B; 蝶質殼粉(Cerestarから入手)

表 III

<u>剪断速度(1/秒)</u>	<u>レオロジー的相乗作用(Pa・秒)</u>		<u>B</u>
	<u>実施例5</u>	<u>実施例5</u>	
50	-0.35	-0.34	
100	-0.16	-0.26	
150	-0.10	-0.21	
200	-0.07	-0.17	
250	-0.04	-0.14	
<u>引っ張り応力試験</u>	0.88	0.86	
<u>極限粘度数(g/dl)</u>	1.80	2.08	

実施例5: 蝶質殼粉—Bantham CFハンマーミルで粉碎

B; 蝶質殼粉(Cerestarから入手)

表 IV

<u>剪断速度(1/秒)</u>	レオロジー的相乗作用(Pa・秒)		
	実施例3	実施例4	B
50	0.65	1.21	-0.34
100	0.49	1.03	-0.26
150	0.42	0.90	-0.21
200	0.38	0.86	-0.17
250	0.35	0.82	-0.14
<u>引っ張り応力試験</u>	1.50	1.55	1.86
<u>極限粘度数(g/dL)</u>	1.28	0.88	2.08

実施例3: 蝦質澱粉—Sweco Vibro-Energy(登録商標)ミルを用いて3時間粉碎

実施例4: 蝶質澱粉—Sweco Vibro-Energy(登録商標)ミルを用いて6時間粉碎

B: 蝶質澱粉(Cerestarから入手)

表 V

<u>剪断速度(1/秒)</u>	レオロジー的相乗作用(Pa・秒)		
	実施例10	実施例11	B
50	1.13	0.30	-0.34
100	0.86	0.21	-0.26
150	0.69	0.18	-0.21
200	0.60	0.17	-0.17
250	0.56	0.15	-0.14

実施例10: 粉碎蝶質澱粉及びテマゼバム—Sweco Vibro-Energy(登録商標)  
ミルを用いて1時間一緒に粉碎

実施例11: 蝶質澱粉及びテマゼバム—Sweco Vibro-Energy(登録商標)ミル  
を用いて6時間一緒に粉碎

B: 蝶質澱粉(Cerestarから入手)

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Item. 1 Application No PCT/EP 95/02044
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C08B30/12 A61K9/00 A61K47/36		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and EPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (Classification system followed by classification symbols) IPC 6 C08B A61K C09J		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE WPI Week 8633 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 216092 & JP,A,61 148 114 (TEIJIN KK), 5 July 1986 see abstract ----- EP,A,0 449 782 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 2 October 1991 see page 5, line 43 ----- US,A,3 025 217 (HARRIS B. BERNSTEIN ET AL.) 13 March 1962 see column 3, line 2 - line 18 ----- -----	1-16
Y		1-16
Y		1-16
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family numbers are listed in annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>'A' document relating the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>'E' earlier document not published at or after the international filing date</p> <p>'L' document which may show doubts on the priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another station or other special reason (as specified)</p> <p>'O' document referring to an oral disclosure, see extensions of other means</p> <p>'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		
<p>Date of the actual completion of the international search 2 October 1995</p>		<p>Date of mailing of the international search report 18.10.95</p>
<p>Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 1611 Patentans 2 NL - 2280 HT Rijswijk Tel. (+31-70) 340-3640, Tx. 21 451 epo-NL Fax. (+31-70) 340-3614</p>		<p>Addressed office Lensen, H</p>

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inten.	Applicant No
PCT/EP 95/02044	

C(Continued) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	DEUTSCHE APOTHEKER ZEITUNG, vol. 130, no. 15, 12 April 1990 STUTTGART DE, pages 791-801, XP 000113829 HANS E. JUNGINGER ET AL. 'Bioadhäsive Arzneistoffabgabesysteme.' see page 795; table 1 -----	
A	GB,A,2 237 510 (DANBLOSYT UK LIMITED) 8 May 1991 -----	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. App. No.  
PCT/EP 95/02044

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-449782	02-10-91	US-A-	5284659	08-02-94
		AU-A-	7387391	03-10-91
		CA-A-	1055292	16-10-91
		JP-A-	4222555	12-08-92
US-A-3025217	13-03-62	NONE		
GB-A-2237510	08-05-91	EP-A-	0500594	02-09-92
		WO-A-	9106282	16-05-91
		JP-T-	5501408	18-03-93

---

フロントページの続き

(5)Int.Cl.<sup>6</sup> 識別記号 庁内整理番号 F 1  
A 6 1 K 38/26 9051-4C A 6 1 K 37/28  
38/28 9051-4C 37/30  
47/36 9051-4C 37/66

H

(81)指定国 E P (AT, BE, CH, DE,  
DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M  
C, NL, PT, SE), AU, JP, US

**Bioadhesive starches and process for their preparation**

Publication number: JP9503023 (T)

Publication date: 1997-03-25

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:

- international: A61K9/00; A61K9/14; A61K31/45; A61K31/55; A61K38/21;  
A61K38/23; A61K38/26; A61K38/28; A61K47/06; C08B30/12;  
C09J103/02; A61K30/00; A61K9/14; A61K31/45; A61K31/55;  
A61K38/21; A61K38/23; A61K38/26; A61K38/28; A61K47/36;  
C08B30/00; C09J103/00; (IPC1-7) C08B30/12; A61K31/45;  
A61K31/55; A61K38/21; A61K38/23; A61K38/26; A61K38/28;  
A61K47/36

- European: A61K9/00M14; A61K9/14H; A61K47/36; C08B30/12;  
C09J103/02

Application number: JP19960501546T 19950530

Priority number(s): WO1995EP02044 19950530; GB19940012064 19940616.  
GB19950001936 19950201

## Also published as:

US5804209 (A)  
EP0714411 (A1)  
EP0714411 (B1)  
WO9534582 (A1)  
DE69510894 (T2)

more &gt;&gt;

Abstract not available for JP 9503023 (T)  
Abstract of corresponding document: US 5804209 (A)

PCT No. PCT/EP95/02044 Sec. 371 Date Feb. 9, 1996 Sec. 102(e) Date Feb. 9, 1996 PCT Filed  
May 30, 1995 PCT Pub. No. WO95/34582 PCT Pub. Date Dec. 21, 1995The present invention  
relates to bioadhesive starches, to a process for their preparation and to pharmaceutical  
compositions containing them. It also relates to the use of such bioadhesive starches as carriers for  
the administration of a drug.

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide



## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(S1) International Patent Classification <sup>6</sup> :	C08B 30/12, A61K 9/00, 47/36	A1	(11) International Publication Number: WO 95/34582
(21) International Application Number:		PCT/EP95/02044	
(22) International Filing Date:		30 May 1995 (30.05.95)	
(30) Priority Data:		16 June 1994 (16.06.94)	GB
		1 February 1995 (01.02.95)	GB
(71) Applicant ( <i>for all designated States except US</i> ): PHARMACIA S.P.A. [IT/IT]; Via Robert Koch, 1,2, I-20152 Milan (IT).			
(72) Inventors; and			
(75) Inventors/Applicants ( <i>for US only</i> ): DE PONTI, Roberto [IT/IT]; Via degli Astri, 22, I-20147 Milan (IT), MARTINI, Alessandro [IT/IT]; Via T. Cremona, 29, I-20145 Milan (IT), MUGGETTI, Lorena [IT/IT]; Via Trento, 38, I-20036 Meda (IT).			
(74) Agent: PHARMACIA S.P.A.; Patent & Documentation Dept., Via Biscoglio, 104, I-20152 Milan (IT).			
(54) Title: BIOADHESIVE STARCHES AND PROCESS FOR THEIR PREPARATION			
(57) Abstract			
<p>The present invention relates to bioadhesive starches, to a process for their preparation and to pharmaceutical compositions containing them. It also relates to the use of such bioadhesive starches as carriers for the administration of a drug.</p>			

*FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY*

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AT	Austria	GB	United Kingdom	MR	Mauritania
AU	Australia	GE	Georgia	MW	Malawi
BB	Barbados	GN	Guinea	NE	Niger
BE	Belgium	GR	Greece	NL	Netherlands
BF	Burkina Faso	HU	Hungary	NO	New Zealand
BG	Bulgaria	IE	Ireland	NP	Poland
BJ	Benin	IT	Italy	PT	Portugal
BR	Brazil	JP	Japan	PT	Portugal
BY	Belarus	KE	Kenya	RO	Romania
CA	Canada	KG	Kyrgyzstan	RU	Russian Federation
CF	Central African Republic	KP	Democratic People's Republic of Korea	SD	Sudan
CG	Congo	KR	Republic of Korea	SE	Sweden
CH	Switzerland	KZ	Kazakhstan	SI	Slovenia
CI	Côte d'Ivoire	L1	Liechtenstein	SK	Slovakia
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxembourg	TD	Chad
CS	Czechoslovakia	LV	Latvia	TG	Togo
CZ	Czech Republic	MC	Monaco	TJ	Tajikistan
DE	Germany	MD	Republic of Moldova	TT	Trinidad and Tobago
DK	Denmark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Spain	ML	Mali	US	United States of America
FI	Finland	MN	Mongolia	UZ	Uzbekistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

-1-

BIOADHESIVE STARCHES AND PROCESS FOR THEIR PREPARATION

The present invention relates to bioadhesive starches, to  
a process for their preparation and to pharmaceutical  
compositions containing them. It also relates to the use  
of such bioadhesive starches as carriers for the  
administration of a drug.

In the administration of a drug it may be important to  
maintain the pharmaceutical dosage form for a sufficiently  
long time in a suitable place for the absorption. As  
reported by Duchene D. et al. in "Drug Development and  
Industrial Pharmacy" 14 (2&3), 283-318 (1988),  
bioadhesion could lead to the solution of bioavailability  
problems resulting from a too short stay of the  
pharmaceutical dosage form at the absorption or activity  
level of the active ingredient. In the same article  
bioadhesion is defined "as the ability of a material  
(synthetic or biological) to adhere to a biological tissue  
for an extended period of time. This definition includes  
a large number of adhesion phenomena: the adhesion of  
various shellfish on rocks, the adhesion of cells on one  
another, and the adhesion of microorganisms on various  
mucosa substrates. ...For bioadhesion to occur, a  
succession of phenomena is required, whose role depends on  
the bioadhesive nature. Bioadhesion stages can be  
summarized as follows. First an intimate contact must  
exist between the bioadhesive and the receptor tissue.

-2-

This contact results either from a good wetting of the bioadhesion surface, or from the swelling of the bioadhesive. When contact is established, the penetration of the bioadhesive into the crevice of the tissue surface  
5 then takes place, or interpenetration of bioadhesive chains with those of the mucus. Low chemical bonds can then settle."

J.R. Robinson in US Patent Numbers 4,615,697 and 4,795,436, both named "Bioadhesive Compositions and Methods of  
10 Treatment Therewith" describes the use of "water-swellable but water-insoluble, fibrous, cross-linked carboxy-functional polymer, said polymer containing (a) a plurality of repeating units of which at least about 80 percent contain at least one carboxyl functionality, and  
15 (b) about 0.05 to about 1.5 percent cross-linking agent substantially free from polyalkenyl polyether, said percentages being based upon the weights of unpolymerized repeating unit and cross-linking agent, respectively."

In these Robinson's patents the use of synthetic, cross-  
20 linked polymers is done to obtain good bioadhesive properties. In the present invention the materials used are only derived from natural products by very simple physical modifications. Considering the safety, the use of a natural product like starch vs. a synthetic polymer has  
25 to be considered an improvement. The carboxyl functionality present in the Robinson's bioadhesives may also give stability problems due to the marked chemical reactivity of carboxyl functionality. This functionality

-3-

is also very sensible to the pH of the environment, producing different bioadhesive patterns depending on pH. Modified starches have been described in the scientific and patent literature for their bioadhesive properties in particular to give buccal, controlled-release, bioadhesive dosage forms.

Bioadhesive starches obtained by spray-drying or drum-drying are reported by Bottemberg P., et al., "Development and Testing of Bioadhesive, Fluoride-containing Slow-release Tablets for Oral Use", J. Pharm. Pharmacol., 1991, 43: 457-464. In this article formulations were prepared starting from, among other polymers, "drum-dried waxy maize (DDWM, mol. wt 4.000.000) and spray-dried waxy maize (SDWM, mol. wt 4.000.000) (Cerestar, Vilvoorde, Belgium)". The article concludes "that bioadhesive polymers such as thermally modified corn starch with 5% polyacrylic acid or polyethylene glycol (mol. wt 300.000) can be used as a slow-release device for fluoride. The system we describe is a positive step in the development of dose-efficient fluoride administration in the oral cavity."

The same first author had previously filed a patent application: Bottemberg P., Remon J.P., De Muynck C., "Composition of a bioadhesive sustained delivery carrier for drug administration", European Patent Application No. 90870055.2. In this application it is disclosed a "Composition of a bioadhesive carrier for administration of a drug ensuring a prolonged, sustained and controlled delivery of said drug, characterized in that it contains

-4-

pregelatinized or thermally modified starches, preferably precooked and dried starches" (lines 56 through 58 page 5) as well as the "Use of pregelatinized, or thermally modified, preferably precooked and dried starches to 5 formulate a gel or a drug releasing platform with good bioadhesive properties" (claim 9, lines 20-21, page 6).

In the cited EPA 90870055.2, one can read, in lines 28 through 41, page 2: "Pregelatinization is easily obtained by:

10 spray-drying: these products consist of distorted hollow spheres, usually with an air cell enclosed at the center. They are made by first cooking the starch in water and then by spraying the hot paste in a hot chamber or tower; roll dried: particles appear as transparent, flat 15 irregular platelets. In general these products are simultaneously cooked and dried on heated rolls, using either a closely set pair of squeeze rolls or a single roll with a closely set doctor blade. In either case, a paperthin flake, which is then ground to the desired mesh 20 size, is obtained;

extruded or drum-dried: individual particles from either process are much thicker and more irregular in dimensions than roll-dried products. Drum-drying is similar to roll-drying except that a thicker coating of starch paste is applied to heated rolls, and the dried product is then ground to the desired particle size. In the extruded process, moistened starch is forced through a super heated chamber under very high shear, then "exploded" and

-5-

simultaneously dried by venting at atmospheric pressure".  
Pregelatinized starches are commercially available (e.g.  
Cerestar supply), obviously at higher prices compared to  
waxy starches or native starches.

- 5 We have surprisingly found that bioadhesive starches can  
be obtained from non bioadhesive starches by grinding or  
milling.

Grinding or milling is a very simple and cheap process  
which does not require an expensive equipment and a  
10 complicated procedure compared to drum-drying, spray-  
drying and extrusion.

The present invention provides a process for obtaining  
bioadhesive starches, the process comprising high energy  
grinding or high energy milling of non bioadhesive  
15 starches.

Non bioadhesive starches may be, for example, native  
starches.

Native starches are starches extracted from vegetables  
such as graminaceous or leguminosal, for example, maize  
20 starch, wheat starch, rice starch or such as tuberous, for  
example, potatoes starch or manioc starch. Native  
starches have different amylose/amyopectine ratio. When  
the amyopectine content is about 100%, the starches are  
defined as "waxy".

- 25 We have found that the grinding process induces  
bioadhesive properties in a non bioadhesive starch only if  
it is performed in high-energy mills such as, for example  
a high-energy ball mill, a high-energy vibrating mill or

- 6 -

a high-energy rod mill.

A hammer mill or a pin mill which aren't high energy mill are unable to induce bioadhesive properties in non bioadhesive starches: see table III below.

5 The high energy grinding or high energy milling may be performed on dry materials at a thermostated temperature ranging from about -20 °C to about room temperature for a time varying from about 1 hour to about 12 hours.

In order to evaluate the modifications induced by our  
10 technologies on native starches or waxy starches, molecular weight determinations by intrinsic viscosity measurements have been carried out.

What was surprisingly found is that the bioadhesive starches we have obtained are structurally quite different  
15 from the ones on the market that possess this property (e.g. Cerestar SF12410, pregelatinized starch).

In fact the intrinsic viscosity value and, as a consequence, the molecular weight of these new materials are quite lower than that of the known commercial  
20 products.

The molecular weight of the new bioadhesive starches can be modulated, such as their bioadhesive properties, by a careful control of the grinding procedure.

We have also compared the bioadhesive starches obtained by  
25 the process of the invention to the bioadhesive starches obtained by a spray-drying technique which is one of the traditional pregelatinization processes as described, e.g., in the cited European Patent Application No.

- 7 -

90870055.2.

We have found that the starches obtained by the process of the invention have better bioadhesive properties compared to the bioadhesive starches obtained by a spray-drying  
5 technique.

A further object of the invention are pharmaceutical compositions comprising a bioadhesive starch of the invention and a biologically active substance and, optionally, one or more inert excipients.

10 The active drug may be added to the bioadhesive starch obtained by the process of the invention or grinded or milled together with the starch.

The bioadhesive starches of the invention are able to maintain an active substance, for a sufficiently long  
15 time, in a place suitable for the absorption.

Therefore a further object of the invention is a drug delivery system comprising a bioadhesive starch of the invention as a carrier. In particular, the bioadhesive starches of the invention are useful as carriers for  
20 administration of a drug ensuring a prolonged, sustained and controlled delivery of said drug.

The invention also provides the use of the bioadhesive starches of the invention to formulate a gel or a drug delivery platform with bioadhesive properties.

25 Any active drug substance may be used in the composition of the present invention.

- 8 -

Examples of drugs are:

- proteins and peptides such as, e.g., insulin (hexameric/dimeric/monomeric forms), glucagon, growth hormone (somatotropin), calcitonins and synthetic modification thereof, enkephalins, interferons (especially alpha-2 interferon for treatment of common colds), luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) and analogues (Nafarelin, Buserelin, Leuprorelin, Goserelin), GHRH (growth hormone releasing hormone), secretin, bradykinin antagonists, GRF (growth releasing factor), THF (thymic humoral factor), TRH (thyrotropin releasing hormone), ACTH analogues, IGF (insulin-like growth factors), CGRP (calcitonin gene related peptide), atrial natriuretic peptide, vasopressin and analogues (DDAVP, lyppressin), nasal vaccines (particularly AIDS vaccines), FACTOR VIII;
- antibiotics and antimicrobial agents such as, e.g., tetracycline hydrochloride, leucomycin, penicillin, penicillin derivatives and erythromycin, chemotherapeutic agents such as, e.g., sulphathiazole and nitrofurazone;
- local anaesthetics such as, e.g., benzocaine; vasoconstrictors such as, e.g., phenylephrinehydrochloride, tetrahydrozoline hydrochloride, naphazoline nitrate, oxymetazoline hydrochloride and tramazoline hydrochloride;
- cardiotonics such as, e.g., digitalis and digoxin;
- vasodilators such as, e.g., nitroglycerin and papaverine hydrochloride; antiseptics such as, e.g., chlorhexidine hydrochloride, hexylresorcinol, dequalinium chloride; bone metabolism controlling agents such as, e.g., vitamin D, and

- 9 -

active vitamin D<sub>3</sub>; sex hormones; hypotensives; sedatives; anxiolytics and anti-tumor agents; antidiabetics such as, e.g., glipizide and other sulphonilureas; calcium-antagonist such as, e.g., nifedipine; CNS agents such as, e.g., reboxetine, ondansetron and the like, nicergoline, metoclopramide, fentanyl, migraine treatment drugs like, e.g., dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine; — steroidal anti-inflammatory agents such as, e.g., hydrocortisone, prednisone, fluticasone, prednisolone, triamcinolone, triamcinolone acetonide, dexamethasone, betamethasone, beclomethasone, and beclomethasone dipropionate; non-steroidal anti-inflammatory agents such as acetaminophen, aspirin, aminopyrine, phenylbutazone, mefenamic acid, ibuprofen, ibufenac, alclofenac, diclofenac sodium, indomethacin, colchicine, probenecid, phenacetin, sulpyrine, sulfenamic acid; enzymatic anti-inflammatory agents such as chymotrypsin and bromelain seratopeptidase; anti-histaminic agents such as diphenhydramine hydrochloride, chlorpheniramine maleate and clemastine; anti-allergic agents; antitussive-expectorant; antiasthmatic agents such as, e.g., sodium cromoglycate, codeine phosphate, and isoproterenol hydrochloride.

Other examples of active substances may be steroids, for instance medroxyprogesterone acetate (MPA), progesterone, testosterone, 6-methyleneandrosta-1, 4-diene-3,17-dione and the like; antibiotics such as, e.g., gentamicin, griseofulvin, cephalosporins, penems and the like;

-10-

antidepressant drugs such as, e.g., benzodiazepins, e.g., temazepam, oxazepam, diazepam, nitrazepam and the like; immunomodulators such as, e.g., 2-cyano-3-(1,4-dihydro-1-phenyl-(1)-benzothiopyran) (4,3-C)-pyrazol-3yl-3-oxo-N-phenylpropanamide and the like; antiinflammatory agents such as, e.g., indoprofen, ketoprofen, flufenamic acid and the like; antineoplastic agents such as, e.g., anthracycline glycosides, e.g., doxorubicin, epirubicin, idarubicin (i.e. 4-dimethoxy daunorubicin) and 3'-desamine-3'-(3-cyano-4-morpholinyl)-doxorubicin and the like, etoposide, teniposide and other podophyllotoxins, and also nicotine.

The compositions are particularly suitable for the administration of physiologically active polypeptides.

All possible isomers, stereoisomers and optical isomers of drugs and their mixtures may be used in the compositions of the present invention. Metabolites and metabolic precursors of bioprecursors of drugs may also be used.

The relative proportions and dosages of the components in the compositions will vary with the nature of the components, the route of administration, the frequency of administration and the age, weight and condition of the patient.

The compositions may be suitable for administration by nasal, oral, rectal, buccal, transdermal, intestinal, tracheal, broncheal, pulmonary, or vaginal routes.

Particularly interesting is the use of the biohesive starches of the invention for the administration of a drug

-11-

by nasal route.

In the nasal administration of a drug, the ciliary movement in the nasal mucosa tends to remove the drug from the absorption site. This problem is overcome by using a  
5 bioadhesive material as carrier. The bioadhesive material increases the permanence time in the nasal cavity and a better absorption of a drug is obtained. For example, the bioadhesive starches of the invention can be used as carriers in the nasal administration of temazepam,  
10 glipizide or THF.

The compositions of the invention may further comprise additional ingredients which are conventionally found in such compositions, for instance suitable excipients, as well as lubricants, binders, dyes, odor improvers,  
15 preservatives and surface-active agents. They may be used, especially, when bioadhesive properties are indicated to improve the residence time of the formulation, or to localize and target the administration, and generally to modify the bioavailability profile of the active drug  
20 substance.

The term bioadhesion describes a phenomenon in which synthetic or biological macromolecules and hydrocolloids are able to adhere to a biological tissue.

The force of bioadhesion is the interfacial force which  
25 holds together the adhesive material and the biological tissue.

Numerous techniques for the determination of bioadhesion could be used. The bioadhesive properties of our

-12-

- materials have been examined with a simple and predictive rheological test recently described by Caramella et al. (Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 20, 1993 pp. 240-41). According to this experimental protocol, the rheological interaction between bioadhesive polymers and mucin has been proposed as a means for evaluating the mucoadhesive properties of different polymers, taking into consideration the viscosity parameters of mucin and of its mixtures with polymers.
- 10 The data have been confirmed by means of a tensile stress method, as described by Ferrari et al. (Proceed. 14<sup>th</sup> Pharmaceutical Technology Conference, 1995 (2) pp.99-110).

#### **Grinding procedures**

- Grinding processes have been carried out with different 15 milling apparatus from laboratory to pilot-plant scale. Lab scale experiments have been carried out with a Giuliani IGW2 high energy ball mill equipped with porcelain balls in a 300 mL jar. The jar was carefully thermostated during the process.
- 20 The Sweco Vibro-Energy® mill Model DM-3 has been used as an high energy vibrating pilot-plant scale mill. The Bantham CF with horizontal shaft has been utilized as an hammer mill.
- The Alpine 100 UPZ has been used as a pin mill.

#### **25 Spray-Drying procedures**

For spray-drying processes, a Lab-Plant SD-04 has been

-13-

used.

A 5% suspension in water of the starch was spray-dried at two different inlet temperatures maintaining constant the other variables such as the outlet temperature (between 5 80-90°C) the diameter of the nozzle (0.5 mm) and the blower pressure (1.25 Kg/cm<sup>3</sup>). After the process the powder obtained was sieved.

#### Bioadhesion Evaluation

In order to appreciate the extent of the rheological 10 interaction with mucin, isoviscous solutions (having similar apparent viscosities in a given shear rate range) of the different polymers were examined as mentioned previously (Caramella et al., Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 20, 1993 pp. 240-41.).

15 Viscosimetric tests (according to Hassan et al., Pharm. Res. 7, 1990 pp. 491-495) were performed on polymer solutions and on their mixtures with mucin.

Rheological tests have been performed using a Bohlin CS 20 Rheometer Apparatus equipped with coaxial cylinder and cone plate measuring systems.

As standards two commercial polymers have been used, one with already known bioadhesive properties (Pregelatinized Starch), the other with no detectable bioadhesive characteristics (Waxy Starch).

25 The tests performed have surprisingly shown that the grinding process induces bioadhesive properties in a non-bioadhesive starch as a waxy Starch polymer is.

-14-

In the following Tables (I to IV), rheological synergism between polymer batches and mucin (expressed in Pascal\*second) is shown versus different applied shear rates.

5 As rheological synergism we mean the difference between the observed viscosity of the mixture of the polymer batch with the mucin and a theoretical value, calculated as the sum of the viscosity of the mucin and the viscosity of the polymer solution alone.

10 The comparisons are made on isoviscous samples.

The following batches are used in the experiments:

A      Pregelatinized Starch      (supplied by Cerestar)

B      Waxy Starch                (supplied by Cerestar)

#### Tensile stress test

15 The bioadhesion potential of the different samples was determined by means of a tensile stress tester, previously described in Ferrari et al., Proceed. 14<sup>th</sup> Pharmaceutical Technology Conference, 1995 (2) pp. 99-110. The apparatus is assembled in a horizontal supporting base. It basically

20 consists of a load cell (mod. 524, DS Europe, Milan, I), which is solidal with a movable carriage and is connected to a personal computer via an amplifier (mod. DS 467 EA, DS Europe, Milan, I). The carriage can be moved on two rods, which are fixed on the supporting plane. A motor, 25 equipped with a speed transformer, moves a screw, which in turn pushes on the load cell: the movement is thus transmitted to the carriage. A LVDT transducer (RS n. 649-

-15-

599, RS Supplies, Corby, U.K.) is also linked to the  
movable carriage and is connected via an amplifier (RS  
Transducer Conditioner Type OD3, Corby, U.K.) to the same  
personal computer. The LVDT transducer is calibrated by  
5 means of a micrometric device to assess the relationship  
between the electric output (V) and the displacement (mm).  
At the beginning of the experiment, 50 mg of the polymer  
solution, previously hydrated in distilled water to reach  
a 25% weight/weight concentration, were applied on a  
10 filter paper disc, which was attached using double-sided  
adhesive tape to the sample holder. Another filter paper  
disc was fixed, faced to the polymer sample, on the  
movable carriage, and was hydrated with 40  $\mu$ L of a 4%  
weight/weight mucin dispersion. The carriage was then  
15 moved until contact between the paper discs were  
established. Afterwards, a preload of 800 mN was applied  
on the sample by threading a special device (consisting of  
a piston surrounded by a calibrated spring) against the  
moveable carriage. The preload value was chosen as the  
20 minimum force value capable to ensure an even contact  
between the two surfaces (mucin dispersion and polymer  
sample). After a three minut rest, the preload was removed  
and the movable carriage was moved forward at a constant  
speed up to complete separation of the two surfaces.  
25 Both displacement (measured with the LVDT transducer), and  
force of detachment (with the load cell) were  
simultaneously collected and recorded by the computer.  
Force versus displacement curves were subsequently

-16-

analyzed in order to obtain maximum force of detachment and to calculate the work of adhesion (in accordance with the trapezoidal rule). Tensile measurements were also performed using 40 µL of distilled water instead of the  
5 mucin dispersion (blank test).

The data were expressed as the work of adhesion ratio between the polymer/mucin mixtures and the polymer/water mixtures. Values higher than 1.00 were obtained when bioadhesion occurred.

10 **Intrinsic viscosity measurements**

The intrinsic viscosity measurements on the samples were carried out in NaOH 0.5M at 20°C as described by Burchard in Makromolecular Chemie, 1963, pp. 110-125.

As clearly depicted in table I, the pregelatinized Starch,  
15 has for its own bioadhesive interaction with mucin whereas the waxy Starch is absolutely a non bioadhesive polymer (negative rheological interaction with mucin).

In table II the bioadhesive performances of various batches of grinded waxy Starch are analyzed and compared.  
20 It is evident that high energy ball milling is effective in transforming starch inducing bioadhesive properties. The bioadhesive properties of the materials increases with the time of milling. The possibility to carefully control the grinding temperature is an additional advantage for  
25 the reproducibility of the process.

When the waxy Starch is spray dried, no changes in

-17-

bioadhesive properties are evident remaining the interaction with mucin negative (table II).  
The results after an hammer milling indicate that the shear forces are ineffective in inducing bioadhesive properties in starch polymers (table III).

When a bigger high-energy mill, like Sweco Vibro-Energy® mill, is used bioadhesive properties in waxy Starch are induced (table IV). The following examples illustrate but do not limit the invention.

10    **Example 1**

A 12 gram amount of waxy starch (B) was put in the Giuliani IGW2 high energy ball mill with 83.4 grams of spherical shaped grinding media (diameter 7 mm) made of porcelain. The powder was ground for 6 hours. During the 15 process the grinding camera was thermostated at +18°C.

A sample obtained from the above mentioned process was analyzed for its bioadhesive properties as previously described (Paragraphs "Bioadhesion Evaluation" and "Tensile Stress Test").

20    The results (Table II) show that the grinded product has higher positive interaction compared to the initial properties of the starch used.

Example 2

A 12 gram amount of waxy starch (B) was put in the 25 Giuliani IGW2 high energy ball mill with 83.4 grams of spherical shaped grinding media (diameter 7 mm) made of

-18-

porcelain. The powder was ground for 3 hours. During the process the grinding camera was thermostated at +18°C. A sample obtained from the above mentioned process was analyzed for its bioadhesive properties as previously described (Paragraphs "Bioadhesion Evaluation" and "Tensile Stress Test").

The results (Table II) show that the grinded product has higher positive interaction compared to the initial properties of the starch used.

10    **Example 3**

A 2 kilogram amount of waxy starch (B) was put in the Sweco Vibro-Energy® mill with 60 kilos of cylindrical shaped grinding media (height 12.7 mm, base radius 6.3 mm) made of high density alumina. The powder was ground for 3  
15 hours.

A sample obtained from the abovementioned process was analyzed for its bioadhesive properties as previously described (Paragraphs "Bioadhesion Evaluation" and "Tensile Stress Test").

20    The results (Table IV) show that the grinded product has higher positive interaction compared to the initial properties of the starch used.

**Example 4**

25    A 2 kilogram amount of waxy starch (B) was put in the Sweco Vibro-Energy® mill with 60 kilos of cylindrical

-19-

shaped grinding media (height 12.7 mm, base radius 6.3 mm) made of high density alumina. The powder was ground for 6 hours.

A sample obtained from the abovementioned process was  
5 analyzed for its bioadhesive properties as previously described (Paragraphs "Bioadhesion Evaluation" and "Tensile Stress Test").

The results (table IV) show that the grinded product has higher positive interaction compared to the initial  
10 properties of the starch used.

#### Example 5

A 180 gram amount of waxy starch (B) was ground using the Bantham CF hammer mill with horizontal shaft equipped with a screen with a nominal aperture size of 1.539 mm<sup>2</sup>.  
15 A sample obtained from the abovementioned process was analyzed for its bioadhesive properties as previously described (Paragraphs "Bioadhesion Evaluation" and "Tensile Stress Test").

The results (Table III) show that the grinded product has  
20 no higher interaction compared to the initial properties of the starch used. The results showed that shear stress milling did not lead to a bioadhesive starch.

#### Example 6

A 270 gram amount of waxy starch (B) was ground using the  
25 Bantham CF hammer mill with horizontal shaft equipped with a screen with a nominal aperture size of 3.125 mm<sup>2</sup>.

-20-

The sample was not analyzed for the bioadhesive properties because it was qualitative determined that also at more stressed process conditions the starch obtained was not bioadhesive.

5   **Example 7**

A 230 gram amount of waxy starch (B) was ground using the Alpine 100 UPZ pin mill. The loading was 60 gram/minute the grinding camera speed 15750 raws per minute.

A qualitative evaluation of the powder gave indication  
10   that the starch obtained was not bioadhesive, showing again that shear stress milling is not suitable to obtain bioadhesive starch.

**Example 8**

A 230 gram amount of waxy starch (B) was ground using the  
15   Alpine 100 UPZ pin mill. The loading was 60 gram/minute the grinding camera speed 8750 raws per minute.

A qualitative evaluation of the powder gave indication  
that the starch obtained was not bioadhesive, showing  
again that shear stress milling is not suitable to obtain  
20   bioadhesive starch.

**Example 9**

A suspension in water containing 5% of waxy starch (B) was spray-dried using a Lab-Plant SD-04 equipment. The process parameters were set as follows: inlet temperature 170°C;  
25   outlet temperature 85°C; blower pressure 1.25 Kg/cm<sup>2</sup>;

-21-

nozzle diameter 0.5 mm.

A sample was analyzed for its bioadhesive properties as previously described (Paragraph "Bioadhesion Evaluation").

The results (Table II) show that the spray-dried product  
5 has the same interaction with mucin when compared to the initial properties of the starch used. In this case the spray drying process did not lead to any change in the bioadhesive properties of starch.

**Example 10**

10 A 1 kilogram amount of waxy starch (B) ground as described in Example 4 was mixed with 0.7 kilogram of Temazepam (Carlo Erba Reagenti, Milan, I). The mixture was put in the Sweco Vibro-Energy® mill with 60 kilos of cylindrical shaped grinding media (height 12.7 mm, base radius 6.3 mm)  
15 made of high density alumina. The powder was ground for 1 hour.

A sample obtained from the abovementioned process was analyzed for its bioadhesive properties as previously described (Paragraph "Bioadhesion Evaluation").

20 The results (table V) show that there is a positive interaction with mucin.

**Example 11**

A 1 kilogram amount of waxy starch (B) was mixed with 0.7 kilogram of Temazepam (Carlo Erba Reagenti, Milan, I). The  
25 mixture was put in the Sweco Vibro-Energy® mill with 60

-22-

kilos of cylindrical shaped grinding media (height 12.7 mm, base radius 6.3 mm) made of high density alumina. The powder was ground for 6 hours.

A sample obtained from the abovementioned process was  
5 analyzed for its bioadhesive properties as previously described (Paragraph "Bioadhesion Evaluation").

The results (table V) show that there is a positive interaction with mucin.

**Example 12**

10 A 180 gram amount of waxy starch (B) ground as described in Example 4 was mixed with 120 grams of Temazepam (Carlo Erba Reagenti, Milan, I). The mixture was compressed and granulated in dry conditions according to well known pharmaceutical procedures.

15 **Example 13**

A 11.94 gram amount of waxy starch (B) ground as described in Example 1 or 4 was mixed with 0.06 grams of THF (Farmitalia Carlo Erba, Milan, I). The mixture was put in the Giuliani IGW2 high energy ball mill with 83.4 grams of  
20 spherical shaped grinding media (diameter 7 mm) made of porcelain. The powder was ground for 1 hour. During the process the grinding camera was thermostated at +18°C.

**Example 14**

A 11.94 gram amount of waxy starch (B) ground as described  
25 in Example 1 or 4 was mixed with 0.06 grams of THF

-23-

(Farmitalia Carlo Erba, Milan, I) using a suitable mixer till homogeneity has been reached.

**Example 15**

A 9 gram amount of waxy starch (B) was mixed with 3 grams s of glipizide (Antibioticos, Rodano (Milan), I). The mixture was put in the Giuliani IGW2 high energy ball mill with 83.4 grams of spherical shaped grinding media (diameter 7 mm) made of porcelain. The powder was ground for 6 hours.

**10 Example 16**

A 9 gram amount of waxy starch (B) as described in Example 1 or 4 was mixed with 3 grams of glipizide (Antibioticos, Rodano (Milan), I) using a suitable mixer till homogeneity has been reached.

- 24 -

TABLE I

	A	B
Shear rate (1/sec)	Rheological Synergism (Pa*sec)	
50	0.47	-0.34
100	0.40	-0.26
150	0.36	-0.21
200	0.34	-0.17
250	0.33	-0.14
Tensile Stress Test	1.77	0.86
Intrinsic viscosity (g/dL)	1.28	2.08

10           A       Pregelatinized Starch     (supplied by Cerestar)  
             B       Waxy Starch                  (supplied by Cerestar)

-25-

TABLE II

		Ex. 2	Ex. 1	Ex. 9	B
	Shear rate (1/sec)	Rheological Synergism (Pa*sec)			
5	50	0.18	0.62	-0.36	-0.34
	100	0.14	0.57	-0.20	-0.26
	180	0.12	0.52	-0.14	-0.21
	200	0.12	0.50	-0.10	-0.17
	250	0.12	0.48	-0.08	-0.14
	Tensile Stress Test	1.46	1.71	not done	0.86
10	Intrinsic viscosity (g/dL)	1.52	0.61	1.97	2.08

Ex. 2 Waxy Starch - grinding in a Giuliani IGW2 high energy ball mill  
 for 3 hours at 18°C

Ex. 1 Waxy Starch - grinding in a Giuliani IGW2 high energy ball mill  
 for 6 hours at 18°C

15 Ex. 9 Waxy Starch - Spray dried - inlet 170°C

B Waxy Starch (supplied by Cerestar)

- 26 -

TABLE III

	Example 5	B
	Shear rate (1/sec)	Rheological Synergism (Pa*sec)
5	50	-0.35
	100	-0.16
	150	-0.10
	200	-0.07
	250	-0.04
10	Tensile Stress Test	0.88
	Intrinsic viscosity (g/dL)	1.80
		2.08

Ex. 5 Waxy Starch - grinding in a Bantham CF hammer mill

B Waxy Starch (supplied by Cerestar)

-27-

TABLE IV

		Example 3	Example 4	B
	Shear rate (1/sec)	Rheological Synergism (Pa*sec)		
5	50	0.65	1.21	-0.34
	100	0.49	1.03	-0.26
	150	0.42	0.90	-0.21
	200	0.38	0.86	-0.17
	250	0.35	0.82	-0.14
10	Tensile Stress Test	1.50	1.55	1.86
	Intrinsic viscosity (g/dL)	1.28	0.88	2.08

Ex. 3 Waxy Starch-grinding in a Sweco Vibro-Energy® mill for 3 hours

Ex. 4 Waxy Starch-grinding in a Sweco Vibro-Energy® mill for 6 hours

B      Waxy Starch (supplied by Cereestar)

-28-

TABLE V

		Example 10	Example 11	B
	Shear rate (1/sec)	Rheological Synergism (Pa*sec)		
5	50	1.13	0.30	-0.34
	100	0.86	0.21	-0.26
	150	0.69	0.18	-0.21
	200	0.60	0.17	-0.17
	250	0.56	0.15	-0.14

- Ex. 10      Waxy Starch ground and Temazepam - cogrinding in a Sweco  
 10           Vibro-Energy® mill for 1 hour
- Ex. 11      Waxy Starch and Temazepam - cogrinding in a Sweco Vibro-  
               Energy® mill for 6 hours
- B             Waxy Starch (supplied by Cerestar)

- 29 -

CLAIMS

1. A process for obtaining a bioadhesive starch comprising a high energy grinding or a high energy milling of a non bioadhesive starch.
- 5 2. A process according to claim 1 wherein the non bioadhesive starch is a native starch.
3. A process according to claim 1 wherein the non bioadhesive starch is a waxy starch.
4. A process according to claims 1 to 3 wherein the high 10 energy grinding or the high energy milling is a grinding or a milling performed in a high energy mill.
5. A process according to claim 4 wherein the high 15 energy mill is an high energy ball mill, an high energy rod mill, or an high energy vibrating mill.
6. A process according to anyone of the preceding claims wherein the high energy grinding or high energy milling is performed at a thermostated temperature from about -20 °C to about room temperature.

-30-

7. A process according to anyone of the preceding claims wherein the high energy grinding or high energy milling is performed for a time ranging from about 1 hour to about 12 hours.
8. A bioadhesive starch obtainable by a process according to anyone of the preceding claims.
9. A pharmaceutical composition comprising a biologically active substance and a bioadhesive starch according to claim 8.
10. A pharmaceutical composition according to claim 9 further comprising one or more pharmaceutically acceptable excipients.
11. A pharmaceutical composition according to claim 9 or 10, for the nasal administration of a drug.
12. A pharmaceutical composition according to claim 11, for the nasal administration of temazepam, glipizide or THF.
13. A bioadhesive drug delivery system comprising a bioadhesive starch according to claim 8 as a carrier.

-31-

14. A bioadhesive starch according to claim 8 for use as a carrier for administration of a drug ensuring an enhanced or prolonged, sustained and controlled delivery of said drug.
- 5 15. Use of a bioadhesive starch according to claim 8 to formulate a gel or a drug releasing platform with bioadhesive properties.
- 10 16. Use of a bioadhesive starch according to claim 8 in the manufacture of a medicament for use in administering a drug to a tissue surface.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.  
PCT/EP 95/02044A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C08B30/12 A61K9/00 A61K47/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C08B A61K C09J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE WPI Week 8633 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 216092 & JP,A,61 148 114 (TEIJIN KK) , 5 July 1986 see abstract ---	1-16
Y	EP,A,0 449 782 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 2 October 1991 see page 5, line 43 ---	1-16
Y	US,A,3 025 217 (HARRIS B. BERNSTEIN ET AL.) 13 March 1962 see column 3, line 2 - line 18 ---	1-16
	-/-/-	

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "B" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

2 October 1995

18.10.95

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax. (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lensen, H

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intell. Int'l Application No  
PCT/EP 95/02044

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DEUTSCHE APOTHEKER ZEITUNG, vol. 130, no. 15, 12 April 1990 STUTTGART DE, pages 791-801, XP 000113829 HANS E. JUNGINGER ET AL. 'Bioadhäsive Arzneistoffabgabesysteme.' see page 795; table 1 -----	
A	GB,A,2 237 510 (DANBLOSYT UK LIMITED) 8 May 1991 -----	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Appl. No.

PCT/EP 95/02044

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-449782	02-10-91	US-A-	5284659	08-02-94
		AU-A-	7387391	03-10-91
		CN-A-	1055292	16-10-91
		JP-A-	4222555	12-08-92
US-A-3025217	13-03-92	NONE		
GB-A-2237510	08-05-91	EP-A-	0500594	02-09-92
		WO-A-	9106282	16-05-91
		JP-T-	5501408	18-03-93